LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La insulina regula la señalización AKT/GSK-3b, la fosforilación de Tau y la homeostasis redox en células de neuroblastoma SH-SY5Y - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la insulina modifica, en células humanas SH-SY5Y de neuroblastoma, una secuencia molecular vinculada a la supervivencia celular: AKT, GSK-3b, Tau y marcadores de estrés oxidativo. Tras la exposición a la insulina, las células mostraron un aumento de la fosforilación de AKT y de la fosforilación inhibitoria de GSK-3b, una reducción de la fosforilación de Tau y variaciones compatibles con una menor peroxidación lipídica y una mayor respuesta antioxidante.La referencia es pertinente al apartado 4.12 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta, en un modelo celular, el segmento AKT → inactivación de GSK-3b → reducción de la fosforilación de Tau, junto con modificaciones de la homeostasis redox e indicadores de muerte celular. Estudios independientes confirman esta cadena en neuronas cultivadas y vinculan la actividad de GSK-3b con la regulación de NRF2, un factor que sostiene las defensas antioxidantes. Sin embargo, otros experimentos muestran que la respuesta de Tau a la insulina puede variar con el tiempo. La conclusión más prudente es que el mecanismo está respaldado a nivel celular, sin demostración directa de neuroprotección en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24370664

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la insulina puede modificar en las células SH-SY5Y una red de señales que incluye AKT, GSK-3b, la proteína Tau y los sistemas de defensa contra el estrés oxidativo. AKT es una proteína que transmite señales de crecimiento, metabolismo y supervivencia. GSK-3b es una enzima que, cuando permanece activa, puede favorecer la fosforilación de diversos objetivos celulares, incluida la Tau. La fosforilación es la adición de pequeños grupos químicos a una proteína y puede modificar su función, posición o interacciones.La pertinencia con el apartado 4.12 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específica: la publicación examina si la estimulación insulínica aumenta AKT y la fosforilación inhibitoria de GSK-3b, asociándose a una reducción de la Tau fosforilada. El estudio evalúa también marcadores relacionados con la supervivencia celular y el equilibrio redox, es decir, con el control de las moléculas oxidantes potencialmente dañinas.Dado que el modelo está constituido por células tumorales de neuroblastoma cultivadas en laboratorio, la investigación puede documentar respuestas moleculares y celulares en dichas condiciones. No puede demostrar que la insulina prevenga el declive neurológico, modifique el curso de la enfermedad de Alzheimer o produzca neuroprotección en el organismo humano.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron células humanas SH-SY5Y, una línea de neuroblastoma empleada frecuentemente para estudiar señales biológicas relevantes para las neuronas, aunque no es equivalente a las neuronas humanas maduras. Las células se mantuvieron en medio de cultivo y, antes del tratamiento, se expusieron durante cuatro horas a una menor concentración de suero para reducir las señales de crecimiento basales. Posteriormente, se administró insulina humana recombinante a una concentración de 10–8 molar, equivalente a 10 nanomolar.Los eventos rápidos de la señalización se evaluaron a los 30 minutos, mientras que variables como la actividad metabólica, el número de células viables, la liberación de lactato deshidrogenasa, la actividad de la caspasa-3 y algunas proteínas de la respuesta antioxidante se analizaron a las 24 horas. La caspasa-3 es una enzima implicada en la apoptosis, es decir, en la muerte celular programada. Por otro lado, la liberación de lactato deshidrogenasa en el medio de cultivo es un indicador de la pérdida de integridad de la membrana celular.La actividad metabólica se midió mediante el ensayo MTT, que detecta la capacidad de las células para reducir una sustancia coloreada, pero no mide directamente la proliferación. El número de células viables se evaluó mediante la exclusión con azul de tripano. Las proteínas p-AKT, p-GSK-3b Ser9, p-Tau Ser396, NRF2, Cu/Zn-SOD y Mn-SOD se midieron mediante western blot, una técnica que permite estimar la cantidad relativa de proteínas específicas. El malondialdehído, o MDA, se utilizó como indicador de peroxidación lipídica, es decir, de daño oxidativo a los lípidos.Los datos se expresaron como media ± desviación estándar de al menos cuatro réplicas biológicas independientes por grupo. Los autores utilizaron la prueba t de Student no pareada de dos colas y consideraron significativo un valor P inferior a 0,05. El número exacto de réplicas para cada experimento individual no se detalla en el material disponible. Asimismo, existen incongruencias temporales: para NRF2 y Tau fosforilada, el texto de los resultados indica 30 minutos, mientras que la sección de métodos señala 24 horas; para el MDA, los resultados indican una hora, mientras que los métodos señalan 24 horas.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, la insulina modificó en las SH-SY5Y señales compatibles con una mayor actividad metabólica y con menores indicadores de daño o muerte celular. Tras 24 horas, la reducción del reactivo MTT aumentó un 31,25% en comparación con el control. Este dato sugiere un aumento de la actividad de las oxidorreductasas celulares dependientes de NADPH, no una prueba directa de una mayor proliferación. El número de células viables ascendió al 119,15% de los valores de control.Los indicadores de muerte celular disminuyeron. La actividad de la caspasa-3 se redujo un 31,26%, mientras que la liberación de lactato deshidrogenasa pasó de 0,85 ± 0,04 a 0,70 ± 0,07 nmol·min−1, una reducción del 19,2%. Estos resultados indican, en el contexto del cultivo celular, una menor activación de un marcador

de apoptosis y una menor citotoxicidad; no demuestran directamente una neuroprotección.El resultado más pertinente para el párrafo del libro se refiere a la secuencia AKT-GSK-3b-Tau. Tras el tratamiento con insulina, la fosforilación de AKT aumentó aproximadamente un 45% en los análisis detallados de los resultados; en el resumen se reporta un incremento del 34,2%. La fosforilación de GSK-3b en el residuo Ser9 aumentó aproximadamente un 32%; en el resumen, el aumento indicado es del 19,9%. La fosforilación en Ser9 se interpreta generalmente como una inactivación funcional de GSK-3b. Paralelamente, la Tau fosforilada en el residuo Ser396 disminuyó aproximadamente un 50%; el resumen reporta una reducción del 53,39%.En cuanto al equilibrio redox, la insulina se asoció con una disminución de la MDA de 1,075 a 0,925 nmol/mL, lo que equivale a una reducción del 13,95%. NRF2 aumentó aproximadamente entre un 30 y un 40% en los análisis detallados, mientras que en el resumen se reporta un incremento del 18,77%. Las proteínas Cu/Zn-SOD y Mn-SOD, dos enzimas que ayudan a neutralizar especies reactivas del oxígeno en diferentes compartimentos celulares, aumentaron aproximadamente entre un 50 y un 60% y entre un 80 y un 100%, respectivamente, en las figuras descritas. Los valores P exactos y los tamaños del efecto con intervalos de confianza no se reportan en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico más claro es que, en las condiciones experimentales adoptadas, la insulina desplazó la red de señalización celular en una dirección compatible con una menor actividad de GSK-3b y con una menor fosforilación de Tau. De forma simplificada, AKT puede actuar como una señal que frena a GSK-3b; cuando este freno aumenta, disminuye uno de los mecanismos que pueden contribuir a la fosforilación de Tau.El segmento documentado directamente por la publicación es: insulina aumento de p-AKT aumento de p-GSK-3b Ser9, indicativo de inactivación de GSK-3b reducción de p-Tau Ser396. Los datos muestran también un aumento de la cantidad de NRF2 y de las superóxido dismutasas, con disminución de la MDA. Sin embargo, los autores no midieron ni el paso de NRF2 al núcleo ni la activación transcripcional de sus genes diana. Por ello, el aumento de la proteína NRF2 no equivale a la demostración completa de la activación funcional de la vía NRF2.La disminución de caspasa-3 y lactato deshidrogenasa es coherente con menores señales de muerte y lesión celular, pero no permite establecer qué paso molecular las causó. Además, las células estaban en condiciones basales, sin un insulto que reprodujera una enfermedad neurodegenerativa. Por tanto, la publicación respalda un mecanismo celular de regulación, no la eficacia de un tratamiento en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación particularmente directa de la parte central de la narración proviene de neuronas humanas NT2N cultivadas. Hong y Lee demostraron que la GSK-3 fosforila la proteína Tau y reduce su afinidad por los microtúbulos, estructuras intracelulares que contribuyen a la arquitectura y al transporte en la célula. En el mismo modelo, la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 redujeron la fosforilación de Tau y aumentaron la unión de Tau a los microtúbulos. Los autores vincularon además este efecto a la inhibición de la GSK-3 a través de la vía PI3K/AKT. Esta investigación confirma directamente, en otro modelo neuronal humano, el eje insulina/PI3K/AKT inhibición de GSK-3 reducción de la fosforilación de Tau [1]. La limitación es que se trata, en cualquier caso, de células cultivadas, no de pacientes ni de tejido cerebral humano funcional.La componente relativa a la supervivencia celular está respaldada por un estudio experimental en fibroblastos Rat-1 y células PC12, una línea con características neuronales. El aumento artificial de la forma catalíticamente activa de GSK-3 indujo apoptosis, mientras que una forma dominante negativa de GSK-3 impidió la apoptosis provocada por la inhibición de PI3K. Este resultado independiente sitúa a la GSK-3 como un efector importante aguas abajo de la vía PI3K/AKT en el control de la muerte celular [2]. El vínculo con el estudio analizado es biológicamente coherente, pero no demuestra que la menor actividad de la caspasa-3 observada en las SH-SY5Y dependa exclusivamente de la GSK-3b.Para la rama redox, Rojo y sus colegas estudiaron neuroblastos N2A y neuronas granulares cerebelosas sometidas a estrés oxidativo. Observaron que la activación de la GSK-3b favorecía la exclusión de

NRF2 del núcleo y reducía su actividad transcripcional, mientras que la inhibición de la GSK-3b favorecía la acumulación nuclear de NRF2 y aumentaba la expresión de hemo oxigenasa-1, proteína implicada en la respuesta antioxidante. La expresión de una forma constitutivamente activa de GSK-3b aumentaba, además, la sensibilidad de los neuroblastos al daño oxidativo y a la muerte celular [3]. Esta evidencia confirma indirectamente el paso GSK-3b NRF2 defensa frente al estrés oxidativo, pero no prueba que la insulina active NRF2 con un mecanismo idéntico en las células del estudio analizado.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La dirección del efecto de la insulina sobre Tau no es necesariamente uniforme en cada intervalo temporal ni en cada modelo celular. En células SH-SY5Y, Lesort y sus colegas observaron un aumento muy rápido y transitorio de la fosforilación de Tau tras la exposición a la insulina, asociado a una activación transitoria de GSK-3b. Sin embargo, después de 60 minutos, la fosforilación de Tau disminuía junto con la actividad de GSK-3b [4].Este resultado no desmiente automáticamente el estudio analizado, que detectó una Tau fosforilada más baja tras una exposición más prolongada. No obstante, demuestra que la respuesta puede depender de manera relevante del tiempo de observación y de la secuencia de señales activadas. En consecuencia, no es correcto describir el efecto de la insulina sobre Tau como invariablemente reductivo: en las células, puede ser bifásico, con un aumento inicial seguido de una reducción. No se han identificado otras evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio original de las publicaciones independientes e indica el nivel al que cada una contribuye a la cadena descrita en el párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células humanas SH-SY5Y de neuroblastoma	La insulina aumentó p-AKT y p-GSK-3b Ser9, redujo p-Tau Ser396 y modificó marcadores redox y de muerte celular.	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Celular experimental	Neuronas humanas NT2N cultivadas	La insulina y el IGF-1 redujeron la fosforilación de Tau a través de PI3K/AKT y la inhibición de GSK-3.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular experimental	Fibroblastos Rat-1 y células PC12	GSK-3 activa indujo apoptosis; GSK-3 dominante negativa protegió contra la apoptosis tras la inhibición de PI3K.	confirmación indirecta	moderada

[3], [4]	Celular experimental	Neuroblastos y neuronas cultivadas; células SH-SY5Y	GSK-3b redujo la respuesta NRF2 al estrés oxidativo; en SH-SY5Y la insulina produjo un aumento inicial y transitorio de Tau fosforilada antes de la reducción.	evidencia biológicamente coherente; evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado muestra que la insulina, en las células SH-SY5Y, está asociada a una mayor fosforilación de AKT, una mayor fosforilación inhibitoria de GSK-3b y una menor fosforilación de Tau. Asimismo, observa una reducción de los indicadores de daño celular y peroxidación lipídica, con un aumento de las proteínas implicadas en la respuesta antioxidante.El punto central de la narrativa está bien respaldado a nivel mecanístico por investigaciones independientes: el eje PI3K/AKT-GSK-3 puede regular la proteína Tau e influir en la supervivencia celular; GSK-3b también puede modular la respuesta de NRF2 al estrés oxidativo. Sigue siendo necesaria una validación en neuronas maduras, modelos de enfermedad y estudios en humanos. Además, la respuesta a Tau puede variar según el tiempo de exposición a la insulina.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al

Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Insulin and Insulin-like Growth Factor-1 Regulate Tau Phosphorylation in Cultured Human Neurons**
Hong et al., 1997
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19547

[2] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3 in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Cell Survival Pathway**
Pap et al., 1998
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.19929

[3] **GSK 3b down regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress**
Rojo et al., 2008
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05124.x

[4] **Insulin Transiently Increases Tau Phosphorylation**
Lesort et al., 1999
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720576.x